

文章编号: 1005 - 8893 (2005) 01 - 0009 - 03

对硝基苯氧乙醇的合成^{*}

刘巧云¹, 席海涛², 姜 艳², 孙小强²

(1. 常州工程职业技术学院 应用化学系, 江苏 常州 213004; 2. 江苏工业学院, 江苏 常州 213016)

摘要: 以对硝基苯酚和氯乙醇为原料, 在 KOH 的水溶液中进行反应, 以较高收率合成了对硝基苯氧乙醇, 此方法成本低、纯度高, 同时考察了多种因素对产率影响。得到最佳的反应条件为: 反应温度为 80 , 碱的质量分数为 6 % , 反应溶剂为水, 投料方式对产率影响不大。

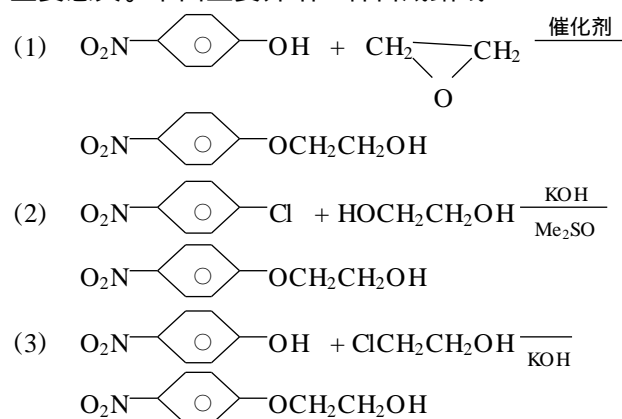
关键词: 对硝基苯酚; 对硝基苯氧乙醇; 合成

中图分类号: O 69

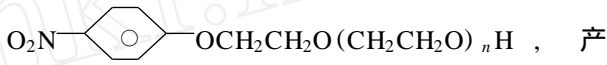
文献标识码: A

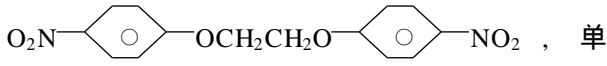
对硝基苯氧乙醇是一种医药、染料中间体, 以其合成的 4 - (N 糖基取代) 氨基苯基类化合物, 能抑制培养 B₁₆ 黑色素瘤细胞的复制和改变恶性肿瘤细胞的聚葡萄糖胺生物合成, 它们是影响前列腺素代谢及对细胞膜起作用的一类新型抗肿瘤化合物^[1]。也可用来进一步合成一些止痛药: (4 - 氨基苯氧基) 乙基 - 4 - 氨基苯甲酸酯^[2]。

国外最早从 60 年代起开始对其衍生物进行研究, 发展至今其合成方法已达 4 至 5 种^[1~3], 鉴于国内尚无商售产品, 研究开发该产品生产工艺具有重要意义。下面主要介绍 3 种合成路线:



路线 (1) 中反应温度在 100 ~ 120 , 能耗高, 而且副产物多, 因为目标产物与环氧乙烷继续

反应, 生成高聚物等副产物如:
 , 产品不易提纯。

路线 (2) 中, 产率较低^[2], 只有 62 %。而且产物中往往得到双醚副产物
 , 单醚与双醚产物不易分离, 产品不易提纯。

路线 (3) 中, 无副产物生成, 产品纯度较高, 能耗低。我们采用了第 3 种合成方法。

1 实 验

1.1 药品与仪器

试剂: 对硝基苯酚 (CP, 上海化学试剂公司), 氯乙醇 (CP, 上海南翔试剂厂)。

仪器: 熔点用毛细管法测定, 温度计未经校正; TLC 用硅胶为吸附剂, 用 V (丙酮) / V (石油醚) = 1 / 1.5 为展开剂, 紫外光显色; LC - 10A 高效液相系统 (日本岛津公司), 包括: LC - 10AT 高压溶剂输送泵, SPD - 10AV 紫外检测器; ¹H - NMR 用 Bruker ARX - 300 MHz 型核磁共振仪测定 (用 CDCl₃ 作溶剂, TMS 为内标)。

* 收稿日期: 2004 - 02 - 28

作者简介: 刘巧云 (1971 -), 女, 江苏南京人, 讲师, 在职硕士, 主要从事有机化学的教学和研究工作。

1.2 对硝基苯氧乙醇的合成^[4]

在装有搅拌器、恒压滴液漏斗和温度计的四颈瓶中, 将 13.9 g (0.1 mol) 的对硝基苯酚溶于 50 mL 水中, 温度控制在 80 左右, 将 KOH 溶液滴加入溶液中, KOH 的质量分数为 6%。再滴加 16.1 g (0.2 mol) 氯乙醇的水溶液 50 mL。滴加完后, 用 TLC 检查反应终点, 至原料点基本消失, 约反应 6 h。反应结束后, 旋转蒸发去除溶剂, 剩余的固体用 5% NaOH 水溶液充分洗涤除去未反应的酚, 经初步提纯后的产品用乙醇-水重结晶, 冷却过滤得产品。产率达 80%。

1.3 产品的检测

产品为米黄色固体粉末, 用毛细管法测得的熔点 81~83 (文献值为 82^[11])。核磁共振图谱数据 (图谱略) 为: ¹H-NMR (TMS) _H (CDCl₃): 8.19~8.24 (2H, m, O₂NC₆H₄, 邻位), 6.96~7.26 (2H, m, O₂NC₆H₄, 间位), 1.17~4.20 (2H, t, -OCCH₂CH₂OH), 4.01~4.06 (2H, t, -O-CH₂CH₂OH), 2.00~2.04 (1H, s, -OH)。高效液相色谱 (HPLC) 测得产品纯度为 99%。

2 结果与讨论

本反应属于碱性条件下的亲核取代反应^[5], 在反应时间为 6 h, 原料配比不变的情况下 (即: $n(\text{对硝基苯酚}) : n(\text{氯乙醇}) = 1 : 2$), 分别考察了碱的用量、反应温度、投料方式、反应溶剂等几个因素对产率的影响。

2.1 碱的用量对产率的影响

改变碱 KOH 的用量, 亲核试剂去除对硝基苯酚钾的量发生变化, 从而收率也发生变化。结果见表 1。

表 1 KOH 的用量对产率的影响

Table 1 Effect of concentration of potassium hydroxide on the yield

w (KOH) / %	4	6	8	10	12
Yield/ %	65	80	75	72	68

说明: 反应温度为 80; 投入酚与碱后, 再滴加氯乙醇溶液; 溶剂为水。

由表 1 可见, 碱的质量分数在 6% 左右, 产品的收率最高, 碱的用量偏低, 反应进行不充分, 收率较低; 碱的用量偏高, 原料氯乙醇发生水解, 收率会降低。

2.2 反应温度对产率的影响

改变反应温度, 对产率的影响见表 2。反应温度为 80, 产率最高, 反应温度偏低, 影响反应进行的程度; 反应温度偏高, 收率无明显提高。

表 2 反应温度对产率的影响

Table 2 Effect of reaction temperature on the yield

Temperature/	50	60	70	80	90
Yield/ %	63	70	78	80	78

说明: KOH 的质量分数为 6%; 投入酚与碱后, 再滴加氯乙醇溶液; 溶剂为水。

2.3 投料方式对产率的影响

分别采取 3 种不同的投料方式进行反应, 结果见表 3。

方法 1: 四口瓶中投入对硝基苯酚, 滴加 KOH 溶液约 30 min, 再滴加氯乙醇水溶液, 反应约 6 h。

方法 2: 四口瓶中一次性投入对硝基苯酚和氯乙醇, 再滴加 KOH 溶液约 30 min, 反应约 6 h。

方法 3: 四口瓶中投入对硝基苯酚, 滴加 KOH 溶液约 30 min, 再分批滴加氯乙醇水溶液, 反应约 6 h。

表 3 投料方式对产率的影响

Table 3 Effect of feed method on the yield

Method	1	2	3
Yield/ %	80	75	78

说明: 反应温度为 80; KOH 的质量分数为 6%; 溶剂为水。

由表 3 可见, 不同的加料方式对产率影响不大, 本实验采取第 1 种投料方式。

2.4 溶剂对产率的影响

从表 4 可见, 溶剂对产率的影响很大, 因为酚钾在水中的溶解度要大于在乙醇中的溶解度, 亲核试剂酚钾的量越大, 亲核取代就更容易, 产率也增大。

表 4 溶剂对产率的影响

Table 4 Effect of reaction solvent on the yield

Solvent	Ethanol	V (Ethanol)	V (Water) = 1	Water
Yield/ %	35		60	80

说明: 反应温度为 80; KOH 的质量分数为 6%; 投入酚与碱后, 再滴加氯乙醇溶液。

3 结 论

(1) 碱的质量分数为 6%: 由于反应底物 - 对硝基苯酚中含有强吸电子基 - NO₂, 硝基的 - I

(吸电子效应)效应和 - C (共轭效应)效应较强,降低了酚氧负离子对氯乙醇的亲核进攻性^[6],所以碱的用量稍过量,使酚尽可能转化成酚钾,提高酚氧负离子的数量。但碱的用量不能太大,因为氯乙醇在水溶液中会部分水解成乙二醇,氯乙醇的用量是酚的 2 倍。

(2) 反应温度 80 ℃ 时,产率最高,能耗低。

(3) 溶剂以水作溶剂为最好,特别价廉,生产成本低,无副产品,产品纯度高,达 99 %。

(4) 投料方式对产率影响不大,本实验采用:先投入对硝基苯酚,加入碱溶液,再滴加氯乙醇的方式。

参考文献:

- [1] 戴晋林, 李金成. 对硝基苯氧乙醇的合成 [J]. 杭州化工, 1999, 29 (4): 9 - 10.
- [2] Li Yuan - chao, Wang Xiao - li. Synthesis of (4 - Aminophenoxy) Ethyl 4 - Aminobenzoate [J]. Yiyao Gongye, 1987, 18 (11): 508 - 509.
- [3] Tulyaynov S R, Sultanov K, Sultankulov A. Synthesis and Some Transformations of N - (4 - Hydroxyethyl) Anilines [J]. Dokl Akad Nauk UISSR, 1984, 1: 37 - 38.
- [4] 何光裕, 席海涛, 谢立成, 等. 一种新型富电子酚醚链化合物的合成 [J]. 江苏石油化工学院学报, 2000, 12 (2): 1 - 3.
- [5] 邢其毅, 徐瑞秋, 周政. 基础有机化学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1983. 695 - 698.
- [6] 胡涛, 王苏惠, 戴桂元. 4 - 二氟甲氧基 - 2 - 硝基苯胺的制备 [J]. 徐州师范大学学报, 2001, 19 (4): 53 - 55.

Synthesis of *p* - Nitrophenoxy Ethanol

LIU Qiao - yun¹, XI Hai - tao², JIANG Yan², SUN Xiao - qiang²

(1. Department of Applied Chemistry, Changzhou Institute of Engineering Technology, Changzhou 213004, China; 2. Jiangsu Polytechnic University, Changzhou 213016, China)

Abstract: *p* - nitrophenoxy ethanol is synthesized with *p* - nitrophenol and chlorohydrin in the presence of water solution of KOH, with better quality and high yield of the product, and with much lower costs over the reported methods. The effect of a variety of factors on the yield is studied. The optimum conditions are obtained: reaction temperature (80 ℃), alkali concentration (6 %), reaction solvent (water solvent). Feed method has little influence on the yield.

Key words: *p* - nitrophenol; *p* - nitrophenoxy ethanol; synthesis